

Białko Δ FosB i jego rola w jądrze półleżącym. Znaczenie w uzależnieniu, stresie, odpowiedzi na nagrody naturalne i środki psychoaktywne

Δ FosB protein and its role in the nucleus accumbens – an important factor
in addiction, stress and response to natural rewards and psychoactive drugs

Ada Frankowska¹, Dominika Dudek², Marcin Siwek²

¹Studenckie Koło Naukowe Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

²Zakład Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2016; 11, 2: 56–63

Adres do korespondencji:

Ada Frankowska

Studenckie Koło Naukowe Psychiatrii Dorosłych

Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

e-mail: adafrankowska@gmail.com

Streszczenie

Białko Δ FosB to czynnik transkrypcyjny należący do rodziny Fos. Zostało ono zidentyfikowane jako element fizjologicznej potrzeby poszukiwania przyjemności, jak również powstawania i utrzymywania się uzależnienia. Jego ekspresja w jądrze półleżącym w odpowiedzi na czynniki pobudzające ciągle układ nagrody powoduje tworzenie nowych ścieżek neuronalnych w tym układzie. Choć czynniki wzbudzające ekspresję Δ FosB są różnorodne, dokładne efekty działania tego białka zależą ściśle od regionu mózgu oraz typu neuronów, w których zachodzi ekspresja. Do czynników tych należą wysiłek fizyczny, zachowania seksualne, wysokokaloryczne jedzenie czy stres, ale też substancje psychoaktywne (stymulanty, opioidy, alkohol, nikotyna, propofol), elektrowstrząsy, leki antypsychotyczne obu generacji oraz leki przeciwdepresyjne. Podwyższony poziom Δ FosB w średnich neuronach kolczastych jądra półleżącego z dominującą ekspresją receptorów D1 został powiązany u myszy z występowaniem odporności na stres, ale też ze zwiększoną wrażliwością na substancje psychoaktywne i wzrostem skłonności do podejmowania zachowań ryzykownych. W tym samym typie neuronów, ale z dominującym występowaniem receptorów D2 nadekspresja Δ FosB występowała po przebywaniu we wzbogaconym środowisku i picciu słodzonych napojów. Obniżony poziom Δ FosB w jądrze półleżącym wykazano *post mortem* w mózgach osób chorych na depresję, a w korze przedczołowej po przewlekłym stosowaniu neuroleptyków. Δ FosB charakteryzuje się wysoką trwałością – nawet do kilku miesięcy. Po przewlekłej indukcji ekspresji tego białka dochodzi do jego akumulacji. Długi czas półtrwania Δ FosB wraz z indukowaniem przezeń neuroplastyczności może tłumaczyć chroniczny przebieg uzależnienia.

Słowa kluczowe: Δ FosB, uzależnienie, stres, jądro półleżące.

Abstract

Δ FosB is a transcription factor and a member of Fos family proteins. It has been identified to be a factor both in physiological reward-seeking behavior and in development of addiction. Its expression in the nucleus accumbens in response to chronic stimulation of the reward system triggers neuroplasticity in this system. Although Δ FosB expression increases in response to many different stimuli, its exact effects differ depending strictly on the brain region and type of neurons in which the expression takes place. Among stimuli known to induce Δ FosB expression are exercise, sexual activity, calorie-rich foods and stress, but also psychoactive drugs (stimulants, opioids, alcohol, tobacco, propofol), electroconvulsive therapy, antipsychotics of both generations and antidepressants. Increased Δ FosB levels in nucleus accumbens medium spiny neurons with dominant D1 receptor expression have been associated in mice with stress resilience, but also with increased susceptibility to developing an addiction and higher frequency of risky behaviors. Increased Δ FosB expression in the same neuron type, but with dominant D2 receptor has been observed after rearing mice in a mentally enriching environment and following high-sucrose drink consumption. Decreased Δ FosB levels have been demonstrated *post mortem* in the nucleus accumbens in patients suffering from depression and in the prefrontal cortex after chronic antipsychotic drug administration. The Δ FosB half-life is exceptionally long – this protein has been shown to last even for several months after cessation of the stimuli – and it accumulates following chronic stimulation. Both its abnormal stability and neuroplasticity-inducing properties could explain the chronic course of addiction.

Key words: Δ FosB, addiction, stress, nucleus accumbens.

Wstęp

Białko Δ FosB to jeden z czynników transkrypcyjnych należących do rodziny Fos. Oprócz niego w skład grupy wchodzi również c-Fos, FosB, Fra1 i Fra2. Wykazano, że ekspresja każdego z nich zwiększa się w odpowiedzi na czynniki stresowe w różnych rejonach mózgu (Morgan i Curran 1995; McClung i wsp. 2004). W niniejszym artykule przyjęto definicję stresu jako odpowiedzi organizmu na czynnik zaburzający homeostazę organizmu, czyli stresor. Różne rodzaje stresorów zostały powiązane ze zwiększoną zapadalnością na zaburzenia psychiczne u ludzi. Mogą również nasilać przebieg tych zaburzeń lub je wyzwać. Dobrze znane są zależności pomiędzy narażeniem na stres – przewlekły lub ostry – a rozwojem depresji (Hewitt i Dyck 1986), zaburzeń lękowych (Erwin i wsp. 2006), psychoz (van Winkel i wsp. 2008) czy choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) (Belmaker 2004).

Białka c-Fos, FosB, Fra1 i Fra2 po chronicznej ekspozycji na czynniki stresowe wykazują desensytyzację (zmniejszone pobudzenie ich tworzenia w porównaniu z pierwotną odpowiedzią na dany czynnik), natomiast Δ FosB – w tych samych regionach mózgu – się akumuluje (ryc. 1.). W badaniach *in vitro* ustalono, że trwałość Δ FosB jest różna w zależności od jego izoformy: izoforma ważąca 33 kDa jest najmniej trwała – jej czas półtrwania wynosił 9–10 godzin, natomiast izoformy o wadze 35 i 37 kDa odznaczały się większą trwałością – ich okres półtrwania wynosił odpowiednio 28 i 208 godzin (Chen i wsp. 1997).

Dotąd opisano dwa mechanizmy tej długiej stabilności Δ FosB:

- fosforylacja N-końcowej seryny przez kinazę kazeinową 2 oraz Ca^{2+} /kalmodulina-zależ-

ną kinazę II (CaMKII), a być może również przez inne kinazy białkowe; proces ten chroni przed rozkładem Δ FosB w proteasomach (Ulery i wsp. 2006; Ulery-Reynolds i wsp. 2009),

- brak 101 C-końcowych aminokwasów, obecnych w innych białkach Fos, odpowiadających za ich szybką ubiquitylizację i degradację (Carle i wsp. 2007).

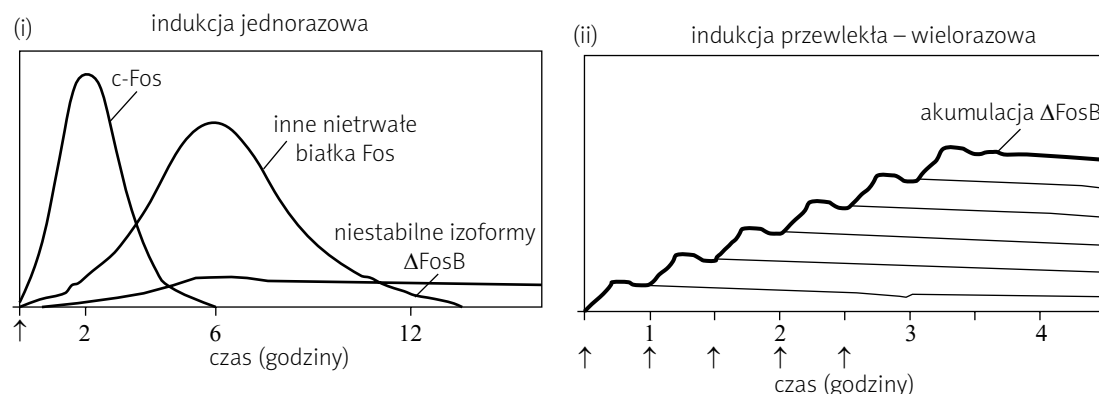
Białka Fos heterodimeryzują z białkami rodziny Jun (c-Jun, JunB, JunD), tworząc aktywny czynnik transkrypcyjny AP1 (*activator protein-1*). AP1 łączy się z miejscem wiązania AP1. Miejsca wiązania są obecne w promotorach niektórych genów i regulują ich transkrypcję (Nestler 2015). W 2007 r. stwierdzono również powstawanie homodimerów Δ FosB. Mają one inne właściwości fizykochemiczne niż jego heterodimery, jednak ich znaczenie nie zostało dotąd poznane; być może służą one jako aktywatory transkrypcji AP1 (Nestler 2008). Najlepiej zbadana jest rola Δ FosB w jądrze półleżącym (*nucleus accumbens* – NAc) i prążkowi będącym „centrum” układu nagrody, a także w korze przedczołowej.

Ekspresję Δ FosB wykazano w dużej ilości innych struktur mózgowia. Δ FosB reguluje działanie ponad 100 genów, z czego ponad 25% w NAc (Szukalski 2009). Rola genów regulowanych przez Δ FosB, takich jak CDK5 czy p35, związana jest m.in. ze zwiększeniem wrażliwości na psychostymulanty.

W NAc 90–95% wszystkich neuronów stanowią średnie neurony kolczaste (*medium spiny neurons* – MSN). Są to neurony GABA-ergiczne. Odbyna się w nich integracja transmisji dopaminergicznej i glutaminergicznej (Lee i wsp. 2006).

Dzieli się je na dwa rodzaje, w zależności od typu receptorów, których występowanie na nich dominuje:

- dominacja receptorów dopaminowych D1 – D1-MSN – neurony te bezpośrednio łączą



Ryc. 1. W podpunkcie drugim (ii) obrazowo przedstawiono powolną, stopniową akumulację Δ FosB w porównaniu z intensywną i przejściową indukcją innych białek Fos ukazaną w pierwszym podpunkcie (i). Strzałkami zaznaczono moment, w którym nastąpiła indukcja białek. W drugim podpunkcie pominięto stężenia białek Fos poza Δ FosB (Nestler 2001; Nestler 2008)

się z dopaminowymi jądrami śródmózgowia (DA), uwalniając dynorfinę oraz substancję P, dominacja receptorów dopaminowych D2 – D2-MSN – neurony te pośrednio projektują do brzusznej części gałki bladej, uwalniając enkefalinę (Nestler 2001; McClung i wsp. 2004).

Prócz MSN w NAc znajdują się duże interneurony cholinergiczne oraz małe interneurony GABA-ergiczne, jednak to właśnie w MSN zachodzi całość zmian pod wpływem Δ FosB – białko to nie wykazuje ekspresji w interneuronach ani w gleju NAc (Nestler 2015).

W MSN Δ FosB powoduje następujące efekty (Grueter i wsp. 2013):

1. Zwiększenie liczby cichych synaps. Są to synapsy glutaminergiczne, w których występują receptory NMDA, brak zaś receptorów AMPA; w konsekwencji nie są one w stanie dalej przenosić sygnału. Uważa się, że ciche synapsy są niedojrzałymi synapsami glutaminergicznymi. Oznacza się je w celu określenia nasilenia długotrwałego wzmocnienia wydajności synaptycznej (*long-term potentiation*), procesu kluczowego w powstawaniu i utrwalaniu śladów pamięciowych. Nadekspresja Δ FosB powoduje znaczące zwiększenie ilości cichych synaps w D1-MSN, a pozostaje bez wpływu na tę ilość w D2-MSN lub powoduje ich zmniejszenie.
2. Zwiększenie liczby i gęstości dendrytów. Efekt ten jest ściśle skorelowany ze zwiększaniem liczby cichych synaps. Występuje jedynie w D1-MSN i dotyczy młodych, cienkich dendrytów, nie obserwowano go w przypadku dendrytów dojrzałych.

W korze przedczołowej synteza Δ FosB ma miejsce w kilku warstwach: II/III oraz V. Głównymi komórkami, w których obserwowano ten proces, były neurony piramidowe (Perrotti i wsp. 2004), odpowiedzialne za procesy poznawcze, takie jak funkcjonowanie pamięci roboczej (Elston 2003). Deficyty czynności tego rodzaju pamięci są charakterystyczne dla zaburzeń psychicznych powiązanych ze stresem, m.in. dla depresji (Elliott i wsp. 1996; Weiland-Fiedler i wsp. 2004). Podczas chronicznego stresu u szczurów obserwowano w warstwie II i III kory przedczołowej zmniejszenie gęstości neuronów, liczby dendrytów i ich rozgałęzień, co wiązało się z dysfunkcją pamięci roboczej i wystąpieniem deficytu uwagi u tych zwierząt (Arnsten 2009). Podobny wpływ przewlekłego stresu na neurony obserwowano w hipokampie, a odwrotny (zagęszczenie dendrytów) w ciele migdałowatym (McEwen 2004; Vyas i wsp. 2002). Środkowa kora przedczołowa

dotychczas jest zaangażowana w hamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (Figueiredo i wsp. 2003); być może proces ten zachodzi poprzez ekspresję Δ FosB w tym regionie (Perrotti i wsp. 2004).

Zaburzenia czynności oraz struktury kory przedczołowej występują w wielu zaburzeniach psychicznych:

- ChAD – od ponad wieku opisywane jest powiązanie ubytków w brzusznej i środkowej korze przedczołowej z objawami podobnymi do ChAD: dysregulacją emocjonalną, zaburzeniami uwagi i zachowania (Devinsky i wsp. 1995; Rolls i wsp. 1996); inne obserwowane zmiany w tym regionie to:
 - zmniejszenie gęstości neuronów, gleju oraz komórek piramidowych w warstwie II, III oraz V części grzbietowo-bocznej (Rajkowska i wsp. 2001; Cotter i wsp. 2002; Uranova i wsp. 2004),
 - podczas epizodu manii: zwiększona aktywność w części grzbietowej, zmniejszona w części brzusznej; podczas epizodu depresji: zmniejszona aktywność w części grzbietowej, zwiększona w części brzusznej (Blumberg i wsp. 2003),
 - zaburzenia w funkcjonowaniu mitochondriów: zaburzenia ekspresji mRNA kodujących białka łańcucha oddechowego (Sun i wsp. 2006); zwiększona oksydacja białek mitochondrialnych i w konsekwencji zmniejszenie ich aktywności (Andreazza i wsp. 2010),
 - dysfunkcje synaps, w tym zaburzenia ekspresji białek pre- i postsynaptycznych (Pennington i wsp. 2008; Mirnics i wsp. 2000);
- schizofrenia – obraz objawów negatywnych w schizofrenii pokrywa się z objawami obserwowanymi w zespole czołowym: niska motywacja, brak dbałości o higienę, aspołeczność, słaby wgląd (Knable i Weinberger 1997); poza tym występują:
 - w części grzbietowo-bocznej przedczołowej: zwiększenie gęstości neuronów w warstwach III–VI (Rajkowska i wsp. 2001),
 - redukcja gęstości oligodendrocytów w warstwie VI (Uranova i wsp. 2004),
 - dysfunkcje synaps, w tym zmniejszenie ich liczby (Keshavan i wsp. 1994) i zaburzenia ekspresji białek pre- i postsynaptycznych (Pennington i wsp. 2008),
 - zmiany w ekspresji podjednostek receptorów NMDA (Akbarian i wsp. 1996);
- depresja – wysoka aktywność w części brzuszno-przyśrodkowej, obniżona w grzbietowo-bocznej (Biver i wsp. 1994; Galynker i wsp. 1998); gdy uszkodzeniu ulegnie część brzusz-

noprzyśrodkowa, obserwuje się znaczne zmniejszenie objawów depresji, tak samo dzieje się podczas przezczaszkowej magnetycznej stymulacji części grzbietowo-bocznej (Koenigs i Grafman 2009).

Synteza ΔFosB wpływa na funkcjonowanie kory przedczołowej (Dietz i wsp. 2014), ustalono także duży związek patologii czynnościowych i strukturalnych w tym regionie z wieloma zaburzeniami psychicznymi. Ustalenie dokładnego związku ekspresji ΔFosB w korze przedczołowej z zaburzeniami psychicznymi, w których występują nieprawidłowości w tym regionie, jest interesującym kierunkiem dalszych badań.

ΔFosB a fizjologiczne stresory oraz jego potencjalna rola w zaburzeniach psychicznych

Fizjologicznie ekspresja ΔFosB w NAc jest jednym z kluczowych czynników odpowiadających za poszukiwanie przyjemności. Przewlekły stres indukuje u myszy produkcję ΔFosB zarówno w D1-MSN, jak i D2-MSN (McClung i wsp. 2004; Nestler 2008). Wzmocniona produkcja ΔFosB w D1-MSN u zwierząt doświadczalnych powoduje podwyższenie odporności na stres i redukuje szkodliwe jego skutki. Jest także odpowiedzialna za efekty terapeutyczne fluoksetyny w leczeniu zwierzęcego modelu depresji (doświadczenie przewlekłej społecznej porażki – *chronic social defeat*), powodując u myszy zanik zjawiska unikania ekspozycji społecznej (*social avoidance*) (Vialou i wsp. 2010; Lobo i wsp. 2013). Należy jednak zwrócić uwagę na istotne ograniczenia tych badań, wynikające z użycia w nich modelu zwierzęcego.

Rola D2-MSN nie została jeszcze do końca poznana; ekspresja ΔFosB w tych neuronach towarzyszy takim zachowaniom, jak picie napojów słodzonych sacharozą czy przebywanie we wzbogaconym środowisku (*enriched environment*) (Lobo i wsp. 2013). Bitransgeniczne myszy z nadprodukcją ΔFosB w D2-MSN nie wykazywały zachowań depresyjnych, za to w modelu doświadczalnym ograniczały bieganie na kołowrotku w porównaniu z myszami z nadekspresją ΔFosB w D1-MSN, które w miarę trwania eksperymentu zwiększały czas spędzany na wysiłku fizycznym (Werme i wsp. 2002). Interesującą hipotezą wydaje się, że wytwarzanie tego białka w D2-MSN może pełnić funkcję fizjologicznego mechanizmu blokującego nadużywanie czynników stymulujących układ nagrody. Hipoteza ta jest spójna z obserwacjami, w których wzbogacone środowisko działało za-

równo profilaktycznie, jak i leczniczo w stosunku do uzależnień (Solinas i wsp. 2010), wymaga jednak potwierdzenia w badaniach.

Myszy chowane w stymulującym środowisku wykazują większe bazowe poziomy ΔFosB w NAc, co bezpośrednio przekłada się na ich zdolność radzenia sobie ze stresem. U bitransgenicznych myszy ze zwrotnym zahamowaniem regulacji ekspresji genów poprzez ΔFosB oraz AP1, co osiągnięto przez zaindukowaną nadekspresję ΔJunD, zaobserwowano natomiast zgoła odwrotne zachowanie: zwierzęta były bardziej wrażliwe nawet na podprogowe wartości stresu, a długotrwała terapia fluoksetyną zwierzęcego modelu depresji – myszy poddanych uprzednio doświadczeniu przewlekłej społecznej porażki – była nieskuteczna (Vialou i wsp. 2010). Inną interesującą obserwacją jest to, że samice myszy z wyciszonym genem FosB nie zajmują się swoim potomstwem (Brown i wsp. 1996). Spostrzeżenia te są bardzo cenne w głębszym rozumieniu neurobiologicznych podstaw zaburzeń psychicznych oraz mechanizmów działania i skuteczności leków w tych zaburzeniach.

ΔFosB a uzależnienie i zachowania ryzykowne

Ważna rola ΔFosB w fizjologii układu nagrody bezpośrednio przekłada się na jego rolę w powstawaniu i utrzymywaniu uzależnień. Wszystkie znane narkotyki po przewlekłym stosowaniu powodują wzrost tego długo żyjącego białka w NAc i jego tamtejszą akumulację. U myszy, którym podawano kokainę, już po 2–4 dniach obserwowano nadekspresję ΔFosB w D1-MSN w NAc, co powodowało zwiększoną aktywność ruchową zwierząt w odpowiedzi na kolejne dawki narkotyku (Grueter i wsp. 2013). Zgadza się to z obserwacją, że wzrost poziomu ΔFosB działa uwrażliwiająco na następne dawki środka psychoaktywnego. Zmiana w NAc następuje niezależnie od tego, czy narkotyk przyjmowany jest dobrowolnie czy przymusowo (Nestler 2008), jednak przy samopodawaniu obserwowano wyraźny wzrost ekspresji białka w korze okołoczodołowej, co może sugerować udział tego regionu w wolicjonalnych aspektach uzależnienia. Kokaina nie powodowała zmian w poziomie ΔFosB w D2-MSN. Myszy, które wykazywały naturalną nadekspresję ΔFosB w D1-MSN, zachowywały się podobnie jak zwierzęta już uzależnione od narkotyków. ΔFosB w związku ze swoimi właściwościami uwrażliwiającymi układ nagrody na bodźce ma jeszcze jedną własność – im wyższa ekspresja tego

białka, tym wyższa skłonność do ryzykownych zachowań w celu osiągnięcia pozytywnych doznań. Szczegółową charakterystykę zachowań umieszczono w tabeli 1.

Nieprawidłowości w genach kodujących Δ FosB mogą być przyczyną wrodzonej zwiększonej skłonności do uzależnień i tłumaczyć rodzinne występowanie tych zaburzeń.

Impulsywność, znaczna skłonność do ryzykownych zachowań i nadużywania substancji psychoaktywnych, włącznie z ryzykiem uzależnienia, jest charakterystyczna dla ChAD i ulega eskalacji w okresach podwyższonego nastroju (mania, hipomania) (Belmaker 2004). Tym epizodom towarzyszy również podwyższony popęd seksualny. Choroba afektywna dwubiegunowa jest chorobą o istotnym podłożu genetycznym (Craddock i Jones 1999). W tym kontekście interesujące wydaje się zbadanie poziomu Δ FosB w przebiegu ChAD. Można wysnuć hipotezę, że nadekspresja tego białka w NAc będzie obecna w manii. Jest to ciekawy kierunek dalszych badań.

Inne czynniki powodujące regulację Δ FosB w różnych regionach mózgu

Choć rola Δ FosB najdokładniej poznana jest w kontekście stresu oraz uzależnień, nie są to jedyne czynniki wywołujące jego wzrost. Szczególnie ciekawe wydają się obserwacje, w których leki neuroleptyczne I generacji, takie jak haloperidol, powodowały ekspresję tego białka w NAc, prążkowie, płacie czołowym, a w przypadku neuroleptyków II generacji (np. olanzapina, risperidon,

klozapina) efekt ten występował jedynie w płacie czołowym; co więcej, przewlekłe przyjmowanie neuroleptyki obu generacji wywoływały wzrost Δ FosB głównie w D2-MSN (Nestler 2001; Lobo i wsp. 2013). Według najnowszych badań (Dietz i wsp. 2014), nasilenie ekspresji Δ FosB w korze przedczołowej przez neuroleptyki wiąże się nie z terapeutycznym działaniem, ale z powodowanym przez nie deficytem poznawczym; może to leżeć u neurobiologicznego podłoża tzw. *neuroleptic-induced deficit syndrome*, którego objawy praktycznie pokrywają się z objawami negatywnymi schizofrenii: stępienie i bladość afektu, apatia, abulia, trudności z koncentracją i aspołeczność. Dodatkowo u myszy, u których w tej strukturze sztucznie zaindukowano wyższą ekspresję Δ FosB, stwierdzano właśnie deficyty poznawcze. W tym kontekście ważne jest, że *post mortem* w mózgach chorych na schizofrenię, którzy nie przyjmowali żadnych leków, nie obserwowano podwyższonego poziomu Δ FosB w korze przedczołowej, zatem wspomniane efekty najprawdopodobniej pochodziły od leków przeciwpsychotycznych (Dietz i wsp. 2014).

Długotrwała terapia elektrowstrząsowa reguluje natomiast ekspresję Δ FosB w głównej mierze w hipokampie (Chen i wsp. 2004), ale również w płacie czołowym i skroniowym, a także w prążkowie. Ilość czasu potrzebna do wystarczającego zaindukowania terapią elektrowstrząsową Δ FosB koreluje z czasem, po którym obserwuje się jej efekt leczniczy. W podobny sposób, lecz jedynie w hipokampie i płacie czołowym działa

Tabela 1. Charakterystyka zachowań po indukcji Δ FosB w D1-MSN jądra półleżącego i grzbietowej części prążkowie (Nestler 2008)

Czynnik	Zachowanie
kokaina	zwiększenie aktywności ruchowej po jednorazowym podaniu zwiększenie wrażliwości na efekty ruchowe (<i>locomotor sensitization</i>) po długotrwałym podawaniu zwiększona warunkowa preferencja miejsca (<i>conditioned place preference</i>) przy mniejszych dawkach zwiększenie tendencji do samopodawania sobie kokainy po stosowaniu mniejszych dawek zwiększona motywacja nagradzająca (<i>incentive motivation</i>) w procedurze <i>progressive ratio</i>
morfina	zwiększona warunkowa preferencja miejsca (<i>conditioned place preference</i>) przy mniejszych dawkach zwiększony rozwój fizycznego uzależnienia i efektów odstawiennych obniżona pierwotna odpowiedź analgetyczna, zwiększona tolerancja
alkohol	zwiększone działanie anksjolityczne
bieganie	częstsze i dłuższe korzystanie z kołowrotka
sacharoza	zwiększona zachęta w procedurze <i>progressive ratio</i>
dieta wysokotłuszczowa	częstsze objawy lękopodobne po odstawieniu diety wysokotłuszczowej
seks	częstsze zachowania seksualne

inhibitor MAO I generacji tranilcypromina (Nestler 2001).

Geny regulowane przez Δ FosB

Choć Δ FosB jest głównie aktywatorem transkrypcyjnym, może również działać na geny represyjne. Jego funkcja jest zależna od stężenia i czasu ekspresji: krótkotrwała, niewielka ekspresja tego białka działa represyjnie, a wysoka i długotrwała aktywująco. Koreluje to z obserwacjami, że w mniejszych stężeniach Δ FosB zachowuje się jak Δ JunD – powoduje u myszy spadek preferencji dla kokainy, a w wyższych wzrost. Mechanizm tego działania nie jest do końca wyjaśniony; przypuszcza się, że jest to powodowane powstawaniem homodimerów Δ FosB w jego większych stężeniach (Nestler 2008).

Najważniejsze białka, na których ekspresję w NAc ma wpływ Δ FosB, to GluR2, dynorfina, CDK5, NF- κ B i c-Fos. *GluR2* to gen kodujący podjednostkę receptora glutaminergicznego. U bitransgenicznym myszy Δ FosB działa na ten gen aktywująco, wywołując jego wzmożoną ekspresję w NAc, co powoduje zwiększenie pozytywnych doznań z działania kokainy, a także zmniejszenie w tej strukturze wrażliwości na glutaminian. Dzieje się tak dlatego, że receptor z wbudowanym GluR2 ma ogólnie niższe przewodnictwo niż receptor bez tej podjednostki (Vialou i wsp. 2010). Dynorfina to naturalny opioid. Aktywuje ona receptory κ znajdujące się na neuronach dopaminergicznym brzusznej powierzchni nakrywki, przez co zmniejsza wrażliwość na czynniki pobudzające układ nagrody. Na gen kodujący to białko Δ FosB działa hamująco. Ekspresja CDK5 (cyklinozależna kinaza 5) wraz z jej kofaktorem, białkiem P35, jest przez Δ FosB pobudzana (Bibb i wsp. 2001). CDK5 zostało bezpośrednio powiązane zarówno z fosforylacją licznych białek synaptycznych, jak i ze zwiększeniem gęstości dendrytów w NAc, a ostatnio także ze zmianami behawioralnymi obserwowanymi w nadużywaniu kokainy. Innym czynnikiem, którego produkcja spowodowana przez Δ FosB może powodować zmiany dendrytyczne, jest NF- κ B (Ang i wsp. 2001). Sugeruje się również, że białko to, zaindukowane przez użycie metamfetaminy, może działać neurotoksycznie w prądkowiu (Shah i wsp. 2012). Białko c-Fos to wspomniany na początku pracy czynnik transkrypcyjny należący do tej samej rodziny co Δ FosB, jednak o krótkim czasie działania. Represja jego ekspresji jest swoistym „molekularnym przełącznikiem” między reakcją organizmu na jednorazowy czynnik stresowy a na jego długo-

trwałą obecność. Dzięki poznaniu wpływu Δ FosB na czynniki neuroplastyczne można wnioskować, że białko to działa na utrzymywanie uzależnienia zarówno poprzez swoją wybitną stabilność, jak i trwałą przebudowę połączeń neuronalnych. Może to tłumaczyć, dlaczego osoby uzależnione nawet po kilkunastu latach mogą wrócić do nałogu, a także kojarzenie miejsc, przedmiotów, osób z używaniem narkotyku.

Podsumowanie

Niewątpliwie najlepiej poznano rolę Δ FosB w kontekście rozwoju uzależnień. Bardzo ważnym odkryciem jest znaczenie tego białka w depresji oraz odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne – jest to wcześniej nieopisywany neurobiologiczny mechanizm mogący leżeć u podstaw zaburzeń depresyjnych. Istotnym ograniczeniem w przeprowadzaniu badań nad ekspresją tego białka u ludzi jest brak specyficznego liganda umożliwiającego monitorowanie poziomów Δ FosB za pomocą badań obrazowych, toteż większość prac badawczych skupia się na modelach zwierzęcych lub badaniu ludzkich mózgów *post mortem*. Ważnym krokiem byłoby opisanie ekspresji tego białka w modelach zwierzęcych zaburzeń psychicznych innych niż depresyjne, w odpowiedzi na inne leki stosowane w psychiatrii, jak np. normotymiki, a w przyszłości także u ludzi.

Piśmiennictwo

1. Akbarian S, Sucher NJ, Bradley D, et al. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *J Neurosci* 1996; 16: 19-30.
2. Andreazza AC, Shao L, Wang JF, Young LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 360-368.
3. Ang E, Chen J, Zagouras P, et al. Induction of nuclear factor-kappaB in nucleus accumbens by chronic cocaine administration. *J Neurochem* 2001; 79: 221-224.
4. Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 410-422.
5. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004; 351: 476-486.
6. Bibb JA, Chen J, Taylor JR, et al. Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. *Nature* 2001; 410: 376-380.
7. Biver F, Goldman S, Delvenne V, et al. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 381-388.
8. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state – and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 601-609.

9. Brown JR, Ye H, Bronson RT, et al. A defect in nurturing in mice lacking the immediate early gene fosB. *Cell* 1996; 86: 297-309.
10. Carle TL, Ohnishi YN, Ohnishi YH, et al. Proteasome-dependent and – independent mechanisms for FosB destabilization: identification of FosB degron domains and implications for DeltaFosB stability. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 3009-3019.
11. Chen J, Kelz MB, Hope BT, et al. Chronic Fos-related antigens: stable variants of deltaFosB induced in brain by chronic treatments. *J Neurosci* 1997; 17: 4933-4941.
12. Chen J, Newton SS, Zeng L, et al. Downregulation of the CCAAT-enhancer binding protein beta in deltaFosB transgenic mice and by electroconvulsive seizures. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 23-31.
13. Cotter D, Mackay D, Chana G, et al. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex* 2002; 12: 386-394.
14. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999; 36: 585-594.
15. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118 (Pt 1): 279-306.
16. Dietz DM, Kennedy PJ, Sun H, et al. FosB induction in prefrontal cortex by antipsychotic drugs is associated with negative behavioral outcomes. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 538-544.
17. Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, et al. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med* 1996; 26: 975-989.
18. Elston GN. Cortex, cognition and the cell: new insights into the pyramidal neuron and prefrontal function. *Cereb Cortex* 2003; 13: 1124-1138.
19. Erwin BA, Heimberg RG, Marx BP, Franklin ME. Traumatic and socially stressful life events among persons with social anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2006; 20: 896-914.
20. Figueiredo HF, Bruestle A, Bodie B, et al. The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 2357-2364.
21. Galynker II, Cai J, Ongseng F, et al. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 1998; 39: 608-612.
22. Grueter BA, Robison AJ, Neve RL, et al. Δ FosB differentially modulates nucleus accumbens direct and indirect pathway function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 1923-1928.
23. Hewitt PL, Dyck DG. Perfectionism, stress, and vulnerability to depression. *Cogn Ther Res* 1986; 10: 137-142.
24. Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 239-265.
25. Knable MB, Weinberger DR. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 123-131.
26. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2009; 201: 239-243.
27. Lee KW, Kim Y, Kim AM, et al. Cocaine-induced dendritic spine formation in D1 and D2 dopamine receptor-containing medium spiny neurons in nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3399-3404.
28. Lobo MK, Zaman S, Damez-Werno DM, et al. Δ FosB induction in striatal medium spiny neuron subtypes in response to chronic pharmacological, emotional, and optogenetic stimuli. *J Neurosci* 2013; 33: 18381-18395.
29. McClung CA, Ulerly PG, Perrotti LI, et al. Δ FosB: a molecular switch for long-term adaptation in the brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 132: 146-154.
30. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 1-7.
31. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, et al. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 2000; 28: 53-67.
32. Morgan JJ, Curran T. Immediate-early genes: ten years on. *Trends Neurosci* 1995; 18: 66-67.
33. Nestler EJ. Δ FosB: a transcriptional regulator of stress and antidepressant responses. *Eur J Pharmacol* 2015; 753: 66-72.
34. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 119-128.
35. Nestler EJ. Transcriptional mechanisms of addiction: role of DeltaFosB. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363: 3245-3255.
36. Pennington K, Beasley CL, Dicker P, et al. Prominent synaptic and metabolic abnormalities revealed by proteomic analysis of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 1102-1117.
37. Perrotti LI, Hadeishi Y, Ulerly PG, et al. Induction of deltaFosB in reward-related brain structures after chronic stress. *J Neurosci* 2004; 24: 10594-10602.
38. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 741-752.
39. Rolls ET, Everitt BJ, Roberts A. The orbitofrontal cortex [and the Discussion]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351: 1433-1444.
40. Shah A, Silverstein PS, Singh DP, Kumar A. Involvement of metabotropic glutamate receptor 5, AKT/PI3K Signaling and NF- κ B pathway in methamphetamine-mediated increase in IL-6 and IL-8 expression in astrocytes. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 52.
41. Solinas M, Thiriet N, Chauvet C, Jaber M. Prevention and treatment of drug addiction by environmental enrichment. *Prog Neurobiol* 2010; 92: 572-592.
42. Sun X, Wang JF, Tseng M, Young LT. Downregulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 189-196.
43. Szukalski B. Neurobiologiczne podstawy uzależnienia od narkotyków. *Farmacja Polska* 2009; 65: 655-664.
44. Ulerly PG, Rudenko G, Nestler EJ. Regulation of FosB stability by phosphorylation. *J Neurosci* 2006; 26: 5131-5142.
45. Ulerly-Reynolds PG, Castillo MA, Vialou V, et al. Phosphorylation of DeltaFosB mediates its stability in vivo. *Neuroscience* 2009; 158: 369-372.
46. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res* 2004; 67: 269-275.
47. Vialou V, Robison AJ, Laplant QC, et al. DeltaFosB in brain reward circuits mediates resilience to stress and antidepressant responses. *Nat Neurosci* 2010; 13: 745-752.

48. Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci* 2002; 22: 6810-6818.
49. Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, et al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord* 2004; 82: 253-258.
50. Werme M, Messer C, Olson L, et al. Delta FosB regulates wheel running. *J Neurosci* 2002; 22: 8133-8138.
51. van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull* 2008; 34: 1095-1105.